

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT DES RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr MYLAN-CYCLOBENZAPRINE**

Comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine USP

**Comprimés de 10 mg**

**Relaxant musculaire squelettique**

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision : 06 juillet 2017

N° de contrôle de la présentation : 205172

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	13
ÉTUDES CLINIQUES .....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	15
TOXICOLOGIE .....	16
RÉFÉRENCES .....	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

**MYLAN-CYCLOBENZAPRINE**  
Comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine USP

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé / 10 mg	Lactose  <i>Pour la liste complète, consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est indiqué comme traitement d'appoint au repos et à la physiothérapie pour le soulagement des spasmes musculaires associés aux affections musculosquelettiques aiguës douloureuses.

Comme il n'existe pas de preuve satisfaisante des bienfaits de l'emploi à long terme de cyclobenzaprine et que les spasmes musculaires associés aux affections musculosquelettiques aiguës douloureuses sont généralement de courte durée et n'exigent que rarement un traitement spécifique prolongé, ce médicament ne devrait être utilisé que durant de courtes périodes, c.-à-d. pendant 2 ou 3 semaines tout au plus.

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine n'est pas efficace dans le traitement de la spasticité associée aux affections cérébrales ou rachidiennes, ou chez les enfants atteints de paralysie cérébrale.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Les observations faites dans les études cliniques donnent des raisons de croire que l'innocuité ou l'efficacité de ce produit diffèrent chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, Personnes âgées).

**Enfants (< 15 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-CYCLOBENZAPRINE n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 15 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à toute autre substance entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.
- Durant un traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours qui suivent l'interruption d'un tel traitement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Durant la phase de récupération aiguë d'un infarctus du myocarde ou chez les patients souffrant d'arythmies, de bloc cardiaque ou de troubles de la conduction, ou d'insuffisance cardiaque
- Hyperthyroïdie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### **Effets semblables à ceux des antidépresseurs tricycliques**

La structure du chlorhydrate de cyclobenzaprine est très proche de celle des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline ou l'imipramine. Des cas d'arythmie, de tachycardie sinusale et de prolongation du temps de conduction menant à l'infarctus du myocarde et à l'AVC ont été signalés avec les antidépresseurs tricycliques (voir CONTRE-INDICATIONS). Certaines des réactions indésirables graves des antidépresseurs tricycliques sur le système nerveux central ont été observées avec le chlorhydrate de cyclobenzaprine dans des études de courte durée portant sur une autre indication que le traitement des spasmes musculaires liés aux affections musculosquelettiques aiguës (études dans lesquelles les doses utilisées étaient généralement quelque peu supérieures aux doses recommandées pour le traitement des spasmes musculaires). Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

En raison de son effet semblable à celui de l'atropine, MYLAN-CYCLOBENZAPRINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de rétention urinaire, de glaucome à angle fermé, d'hypertension intraoculaire ou qui prennent des anticholinergiques.

#### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir TOXICOLOGIE – Carcinogénicité.

#### **Appareil neurologique**

**Syndrome sérotoninergique :** Des cas de syndrome sérotoninergique, dont certains potentiellement mortels, ont été signalés chez des patients ayant reçu de la cyclobenzaprine en association avec d'autres médicaments, comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN),

des antidépresseurs tricycliques (ATC), du tramadol, du bupropion, de la mépéridine, du vérapamil ou des IMAO. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (p. ex. confusion, agitation, hallucinations), une instabilité autonome (p. ex. diaphorèse, tachycardie, tension artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. tremblements, ataxie, hyperréflexivité, clonus, rigidité musculaire) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

Si l'une des réactions susmentionnées se manifeste, il faut interrompre immédiatement le traitement par la cyclobenzaprine et tout autre agent sérotoninergique administré en concomitance, puis commencer à administrer un traitement de soutien symptomatique. Les patients dont l'état clinique justifie l'administration concomitante de cyclobenzaprine et d'autres agents sérotoninergiques doivent être observés de près, en particulier au début du traitement et lors d'une augmentation de la posologie. L'utilisation concomitante de cyclobenzaprine et d'IMAO est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients doivent être avertis du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante de cyclobenzaprine et d'autres agents sérotoninergiques. Ils doivent être informés des signes et symptômes du syndrome sérotoninergique et consulter un médecin sur-le-champ s'ils éprouvent de tels symptômes.

### **Yeux**

**Glaucome à angle fermé :** En raison de leur effet semblable à celui de l'atropine, les antidépresseurs tricycliques comme les autres antidépresseurs peuvent causer une mydriase, ce qui peut entraîner une crise par fermeture de l'angle chez les patients dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit de la cyclobenzaprine à un patient souffrant de glaucome à angle étroit non traité. Le glaucome à angle ouvert n'est pas un facteur de risque de glaucome à angle fermé. On doit demander aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de douleur oculaire, de modifications de la vision, ou de gonflement ou de rougeur de l'œil ou autour de l'œil.

La cyclobenzaprine peut potentialiser les effets de l'alcool, des barbituriques et des autres dépresseurs du SNC.

La cyclobenzaprine, particulièrement lorsqu'elle est prise avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour l'accomplissement de tâches dangereuses, comme l'utilisation de machines ou la conduite automobile.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** L'innocuité de la cyclobenzaprine durant la grossesse reste encore à établir. D'après un compte rendu clinique, l'utilisation de la cyclobenzaprine en fin de grossesse devrait être considérée comme une cause potentielle de fermeture prématurée du canal artériel. La cyclobenzaprine ne doit pas être employée chez les femmes enceintes ou qui risquent de le devenir, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la mère surpassent les risques pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** L'administration du chlorhydrate de cyclobenzaprine n'est pas recommandée durant l'allaitement, car il est probable que la cyclobenzaprine se retrouve dans le lait maternel.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de la cyclobenzaprine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 15 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** La concentration plasmatique de la cyclobenzaprine est plus élevée chez les personnes âgées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Personnes âgées). En outre, les personnes âgées peuvent être plus exposées au risque d'effets indésirables sur le SNC, comme les hallucinations et la confusion, de manifestations cardiaques entraînant des chutes ou d'autres séquelles, ou encore d'interactions médicamenteuses de type médicament-médicament ou médicament-maladie. Par conséquent, la cyclobenzaprine ne doit être employée chez les personnes âgées que si elle est clairement indiquée, et la posologie utilisée au moment d'amorcer le traitement doit être plus faible (p. ex. réduction de la fréquence d'administration) et être augmentée graduellement (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Personnes âgées).

**Insuffisance hépatique :** Les concentrations plasmatiques de cyclobenzaprine sont généralement plus élevées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Ces patients sont généralement plus sensibles aux médicaments ayant des effets potentiellement sédatifs, dont la cyclobenzaprine. La cyclobenzaprine doit être utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers et n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'emploi des comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine :

**Effets les plus fréquents :** Somnolence (39 %), xérostomie (27 %), étourdissements (11 %).

**Effets les moins fréquents :** Augmentation de la fréquence cardiaque (et plusieurs cas de tachycardie), faiblesse, fatigue, dyspepsie, nausées, paresthésie, goût déplaisant, vue brouillée, insomnie, convulsions et altération de la fonction hépatique (hépatite, ictère et cholestase).

**Effets rares :** Syndrome sérotoninergique, transpiration, myalgie, dyspnée, douleur abdominale, constipation, langue saburrable, tremblements, dysarthrie, euphorie, nervosité, désorientation, confusion, céphalée, rétention urinaire, diminution du tonus de la vessie, ataxie, humeur dépressive, hallucinations, et réactions allergiques (comprenant les éruptions cutanées, l'urticaire et l'œdème du visage et de la langue).

Les réactions indésirables suivantes n'ont pas été signalées avec le chlorhydrate de cyclobenzaprine dans les études de courte durée sur le traitement des spasmes musculaires d'origine périphérique, mais elles l'ont été avec les tricycliques. Certaines d'entre elles ont cependant été observées lors d'études portant sur d'autres indications, études dans lesquelles le chlorhydrate de cyclobenzaprine a généralement été administré à des doses plus élevées. Compte tenu des similitudes pharmacologiques entre le chlorhydrate de cyclobenzaprine et les antidépresseurs tricycliques, chacune de ces réactions devrait être prise en considération lors d'un traitement par le chlorhydrate de cyclobenzaprine.

**Effets cardiovasculaires :** Hypotension, hypertension, palpitations, infarctus du myocarde, arythmies, bloc cardiaque, AVC.

**SNC et effets neuromusculaires :** États confusionnels, troubles de la concentration, délire, excitation, anxiété, agitation, cauchemars, sensation d'engourdissement et de picotement dans les membres, neuropathie périphérique, incoordination, convulsions, modifications de l'ÉEG, symptômes extrapyramidaux, acouphène, syndrome d'antidiurèse inappropriée.

**Effets anticholinergiques :** Troubles de l'accommodation, iléus paralytique, dilatation de l'urètre.

**Effets allergiques :** Éruptions cutanées, urticaire, photosensibilisation, œdème du visage et de la langue.

**Effets hématologiques :** Dépression de la moelle osseuse, comprenant l'agranulocytose, la leucopénie, l'éosinophilie, le purpura et la thrombocytopénie.

**Effets gastro-intestinaux :** Malaises épigastriques, vomissements, anorexie, stomatite, diarrhée, œdème des glandes parotides, glossophytie. Rares cas d'hépatite (comprenant ictère et altération de la fonction hépatique).

**Effets endocriniens :** Œdème testiculaire et gynécomastie chez l'homme, engorgement mammaire et galactorrhée chez la femme, augmentation ou diminution de la libido, hausse ou baisse de la glycémie.

**Autres effets :** Gain ou perte pondérale, pollakiurie, mydriase, ictère, alopecie.

**Symptômes de sevrage :** L'interruption brusque d'un traitement prolongé peut causer des nausées, des maux de tête et divers malaises, mais ces symptômes ne constituent pas des signes de pharmacodépendance.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

- La cyclobenzaprine peut avoir des interactions potentiellement mortelles avec des IMAO (voir aussi CONTRAINDICATIONS).
- Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu de la cyclobenzaprine en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Interactions médicament-médicament

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu de la cyclobenzaprine en concomitance avec d'autres agents, comme des ISRS, des IRSN, des ATC, du tramadol, du bupropion, de la mépéridine, du vérapamil ou des IMAO (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La cyclobenzaprine ne doit pas être administrée en concomitance avec des IMAO, ni dans les 14 jours suivant l'interruption d'un traitement par IMAO (voir CONTRAINDICATIONS). Crise d'hyperthermie, crises épileptiques graves et mort ont été observées chez des patients ayant reçu de la cyclobenzaprine (ou des antidépresseurs tricycliques de structure semblable) en concomitance avec des IMAO.

Sa structure étant très proche de celle des antidépresseurs tricycliques, le chlorhydrate de cyclobenzaprine peut potentialiser les effets de l'alcool, des barbituriques et des autres dépresseurs du SNC, augmenter le risque de crise d'épilepsie chez les patients qui prennent du tramadol, ou encore inhiber l'action antihypertensive de la guanéthidine et des composés ayant une action similaire.

### Médicament-habitudes de vie

La cyclobenzaprine, particulièrement lorsqu'elle est prise avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour l'accomplissement de tâches dangereuses, comme l'utilisation de machines ou la conduite automobile.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- L'utilisation du chlorhydrate de cyclobenzaprine au-delà de deux ou trois semaines n'est pas recommandée (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).
- Il faut envisager l'administration d'une dose réduite (c.-à-d. moins fréquente) chez les patients âgés (> 65 ans) ou ceux qui présentent une insuffisance hépatique légère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, et MODE

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers).

### **Dose recommandée**

La posologie habituelle de chlorhydrate de cyclobenzaprine est de 10 mg trois fois par jour, et l'intervalle posologique est de 20 à 40 mg/jour en doses fractionnées. La dose ne doit pas dépasser 60 mg/jour.

### **SURDOSAGE**

Le surdosage de cyclobenzaprine peut rapidement donner lieu à des signes et des symptômes de toxicité, aussi une surveillance hospitalière doit-elle avoir lieu le plus tôt possible. La surveillance doit en outre se poursuivre assez longtemps après l'ingestion, car en raison des effets anticholinergiques de la cyclobenzaprine, l'absorption peut être retardée.

**Manifestations :** D'après les propriétés pharmacologiques connues du médicament, le surdosage pourrait entraîner de la somnolence, de l'agitation, de la tachycardie et d'autres anomalies du rythme cardiaque, telles que bloc de branche, signes électrocardiographiques de troubles de la conduction et insuffisance cardiaque. Mydriase, hypotension marquée, confusion temporaire, trouble de la concentration, hallucinations visuelles temporaires, stupeur, coma, hyperréflexivité, rigidité musculaire, convulsions, vomissements ou hyperthermie sont d'autres manifestations susceptibles de se produire après l'administration de doses élevées, en plus de toutes celles mentionnées sous EFFETS INDÉSIRABLES.

Les modifications de l'électrocardiogramme, notamment l'axe et la largeur du complexe QRS, sont d'importants signes cliniques de toxicité.

**Traitement :** Comme il n'existe pas d'antidote spécifique, il faut s'en remettre à un traitement de soutien symptomatique. Effectuer un ÉCG, placer la victime sous surveillance cardiaque et observer si elle présente des signes d'hypotension, de dépression du SNC, de dépression respiratoire ou de crise épileptique.

S'assurer que les voies respiratoires soient dégagées, que la température corporelle soit stabilisée et que l'apport liquidien de la victime soit adéquat. Recourir aux mesures médicales standard pour traiter le choc circulatoire et l'acidose métabolique.

*Décontamination/élimination gastro-intestinale :* Si le surdosage est récent, vider le contenu gastrique aussi rapidement que possible. La pertinence du vomissement, du lavage gastrique et de l'administration de charbon activé pour décontaminer l'estomac dépend du temps écoulé depuis l'ingestion et des caractéristiques du patient, à savoir s'il est asymptomatique, s'il est conscient et s'il coopère. L'emploi de ces procédés de traitement doit être envisagé rapidement, avant que l'absorption ne soit complète. En raison des effets anticholinergiques de la cyclobenzaprine, l'absorption peut être retardée. La décontamination gastrique ne doit pas entraîner un délai d'hospitalisation.

Les concentrations plasmatiques du médicament étant faibles, la dialyse n'est probablement d'aucune utilité.

*Fonction cardiovasculaire* : On recommande d'effectuer un ÉCG et de surveiller la fonction cardiovasculaire de près en présence de signes de dysrythmie. Cette surveillance, du reste, ne devrait pas être inférieure à cinq jours.

En cas de dysrythmie et/ou d'élargissement du complexe QRS, amener le pH sérique à 7,45 – 7,55 en procédant à une alcalinisation au moyen de bicarbonate de sodium i.v./de l'hyperventilation. Plusieurs antiarythmiques sont contre-indiqués ; pour connaître les stratégies actuelles concernant le traitement des dysrythmies rebelles, consulter un centre antipoison.

*SNC* : En raison du risque de détérioration rapide de leur état, on recommande d'intuber sans tarder les patients qui présentent une dépression du SNC. Des anticonvulsivants (p. ex. benzodiazépines) peuvent être administrés pour maîtriser les crises épileptiques. Avant d'employer de la physostigmine pour traiter les symptômes qui n'ont pas répondu aux autres mesures et qui pourraient mettre la vie du patient en danger, consulter un centre antipoison.

*Suivi psychiatrique* : Étant donné que le surdosage est souvent délibéré, le patient peut attenter à sa vie d'une autre manière pendant la phase de récupération.

Des décès résultant d'un surdosage délibéré ou accidentel ont été observés avec cette classe de médicament.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Comme l'ont montré les études cliniques contrôlées, le chlorhydrate de cyclobenzaprine améliore les signes et symptômes causés par les spasmes des muscles du squelette.

### **Mode d'action**

La cyclobenzaprine soulage les spasmes des muscles squelettiques d'origine locale sans perturber la fonction musculaire. Elle n'est pas efficace contre les spasmes causés par les affections du système nerveux central.

### **Pharmacodynamie**

Les études pharmacologiques menées chez les animaux ont montré que les effets de la cyclobenzaprine et ceux des antidépresseurs tricycliques de structure apparentée sont similaires, effets qui incluent une puissante action anticholinergique périphérique et centrale, l'antagonisme de la réserpine, la potentialisation de la norépinéphrine et la sédation. En outre, la cyclobenzaprine a produit une augmentation légère ou modérée de la fréquence cardiaque chez les animaux.

## Pharmacocinétique

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine est bien absorbé chez l'homme après son administration par voie orale, mais les taux plasmatiques varient grandement d'un sujet à l'autre. Par contre, qu'elle ait lieu par voie orale ou par voie intraveineuse, l'administration d'une dose de 10 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine marqué au  $^{14}\text{C}$  entraîne des taux de radioactivité plasmatique comparables chez l'homme. De plus, l'excrétion de la radioactivité est semblable pour les deux voies d'administration (excrétion urinaire : 38 % – 51 % ; excrétion fécale : 14 % – 15 %), ce qui suggère que l'absorption orale est quasi complète. La demi-vie varie de 1 à 3 jours.

L'administration concomitante de chlorhydrate de cyclobenzaprine et de doses multiples d'acide acétylsalicylique à 14 sujets humains n'a eu aucun effet ni sur les taux plasmatiques, ni sur la biodisponibilité de la cyclobenzaprine.

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine subit un important métabolisme chez l'être humain. En effet, dans l'étude menée avec le produit radiomarké, environ 1,8 % de la dose de chlorhydrate de cyclobenzaprine est excrétée telle quelle dans l'urine. Les métabolites, probablement des glucuronides, ont été excrétés sous forme de conjugués hydrosolubles. Chez deux sujets, l'excrétion urinaire du produit inchangé après l'administration d'une dose orale ou intraveineuse de 40 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine non marqué s'est élevée à seulement 0,2 % à 1,5 % après 24 heures.

La *N*-déméthylation oxydative, qui est l'une des voies métaboliques de la cyclobenzaprine, s'opère par l'intermédiaire du CYP3A4 et du CYP1A2, et, dans une moindre mesure, du CYP2D6. La cyclobenzaprine est éliminée plutôt lentement, sa demivie efficace étant en effet de 18 heures (intervalle de 8 – 37 h ; n = 18) et sa clairance plasmatique, de 0,7 L/min.

Les concentrations plasmatiques de cyclobenzaprine sont généralement plus élevées chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance hépatique.

## Populations et cas particuliers

**Personnes âgées :** Les valeurs moyennes de l'ASC observées à l'état d'équilibre chez 10 sujets lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des personnes âgées ( $\geq 65$  ans) étaient environ 1,7 fois plus élevées (171,0 ng•h/mL ; [96,1 – 255,3]) que celles observées dans une autre étude chez un groupe de 18 jeunes adultes (101,4 ng•h/mL ; [36,1 – 182,9]). L'augmentation moyenne la plus élevée (198,3 ng•h/mL ; [155,6 – 255,3]) contre 83,2 ng•h/mL ; [41,1 – 142,5] chez les jeunes, soit un facteur d'augmentation d'environ 2,4) a été observée chez les sujets âgés de sexe masculin, les femmes n'ayant connu pour leur part qu'une augmentation beaucoup plus modeste (143,8 ng•h/mL ; [96,1 – 196,3]) contre 115,9 ng•h/mL ; [36,1 – 182,9] chez les jeunes, soit un facteur d'augmentation d'environ 1,2).

À la lumière de ces observations, la posologie initiale doit être plus faible (p. ex. réduction de la fréquence d'administration) dans le traitement des personnes âgées, et les doses doivent être augmentées progressivement.

**Insuffisance hépatique :** Dans une étude pharmacocinétique menée chez seize sujets souffrant d'insuffisance hépatique (15 cas légers et 1 cas modéré d'après le score de Child-Pugh), l'ASC et la Cmax ont toutes deux été environ deux fois plus élevées que celles observées dans le groupe de sujets témoins en bonne santé. D'après ces observations, la cyclobenzaprine doit être employée avec prudence chez les insuffisants hépatiques légers, c'est-à-dire que l'on devrait songer à réduire la posologie quotidienne (p. ex. en diminuant la fréquence d'administration). Faut de données chez les sujets présentant une atteinte plus grave, l'utilisation de la cyclobenzaprine n'est pas recommandée chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante entre 15°C et 30°C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est présentée sous forme de comprimés pelliculés jaunes en forme de bouclier, avec « CZ10 » sur un côté et « G » sur l'autre, renfermant 10 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine. Ils sont disponibles en flacons de 100 et 500.

Les ingrédients non médicinaux incluent : lactose, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, hydroxypropyl méthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune synthétique, dioxyde de titane et triacétine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

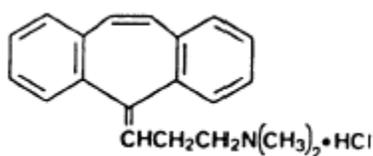
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de cyclobenzaprine

**Nom chimique :** 1-Propanamide, 3-(5*H*-dibenzo [*a,d*] cyclohepten-5-ylidene)-*N,N*-diméthyl-, chlorhydrate de

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N · HCl

**Poids moléculaire :** 311,85

**Propriétés physiologiques :** La cyclobenzaprine est relié aux antidépresseurs tricycliques sur le plan structurel et pharmacologique. C'est une poudre cristalline inodore, de blanche à blanc cassé.

**Solubilité :** Librement soluble dans l'eau, l'alcool et le méthanol; modérément soluble dans l'isopropanol; légèrement soluble dans le chloroforme et le chlorure de méthylène; pratiquement insoluble dans les hydrocarbures.

**Valeur de pKa et de pH :** Le pKa pour l'ionisation au groupe amine est de 8,47. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % se situe entre 4,05 et 6,05.

**Point de fusion :** Entre 215°C et 219°C.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée entre les COMPRIMÉS de 10 mg de MYLAN-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) et la concentration de 10 mg du produit de référence canadien. Vingt-deux hommes volontaires et en bonne santé ont participé à l'étude. Les données pharmacocinétiques pour les deux préparations sont présentées ci-dessous :

<b>Chlorhydrate de cyclobenzaprine (2 x 10 mg) À partir des données mesurées  Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>
--

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% ratio de moyenne géométrique	90% intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	275,3 301,8 (46,9%)	273,6 295,8 (43,9%)	101%	93% - 109%
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	329,3 361,0 (48,6%)	331,8 362,0 (51,1%)	99%	92% - 107%
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	15,4 16,6 (39,0%)	15,4 16,3 (34,9%)	100%	91% - 110%
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	4,8 (23,7%)	4,6 (28,2%)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	25,1 (29,1 %)	26,3 (37,7%)		

<sup>1</sup> Mylan-Cyclobenzaprine (comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine, USP) 10 mg.

<sup>2</sup> Les comprimés Flexeril<sup>®</sup> de 10 mg, Merck Frosst Canada Inc., ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Non clinique

Les études pharmacologiques menées chez les animaux ont montré que les effets de la cyclobenzaprine et ceux des antidépresseurs tricycliques de structure apparentée sont similaires, effets qui incluent une puissante action anticholinergique périphérique et centrale, l'antagonisme de la réserpine, la potentialisation de la norépinéphrine et la sédation. En outre, la cyclobenzaprine a produit une augmentation légère ou modérée de la fréquence cardiaque chez les animaux.

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine a eu un effet spasmolytique sur le muscle squelettique dans plusieurs situations expérimentales, notamment dans l'hyperactivité produite par la toxine tétanique chez le lapin, la rigidité supraspinale et la rigidité produite par l'occlusion de l'irrigation sanguine de la moelle épinière chez le chat et les spasmes musculaires chez la souris.

Comme le montrent les études menées chez les animaux, la cyclobenzaprine n'a pas d'effet direct sur le muscle squelettique et n'agit pas au niveau de la jonction neuromusculaire. D'après ces études, son action s'exerce principalement dans le système nerveux central, au niveau du tronc cérébral plutôt que de la moelle épinière, encore que son action sur cette dernière contribue peut-être à son activité myorésolutive globale sur le muscle squelettique. D'après certaines preuves, l'effet net de la cyclobenzaprine procéderait d'une réduction de l'activité tonique des motoneurons somatiques gamma ( $\gamma$ ) et alpha ( $\alpha$ ).

Des études menées chez plusieurs animaux de laboratoire d'espèces différentes ont montré que le chlorhydrate de cyclobenzaprine possède également une activité psychotrope (mise en évidence par l'antagonisme des effets de la réserpine et de la tétrabénazine chez la souris et le rat, par la potentialisation de la réponse pressive à la norépinéphrine chez le chien et par la docilité des singes en réponse à l'effet ataraxique typique du médicament), une activité anticholinergique et antihistaminique importante, une faible activité adrénolytique et antisérotoninergique et une action anesthésique locale mineure. L'administration de cyclobenzaprine à des chiens chez lesquels une poche de Heidenhain a été confectionnée n'a pas stimulé la sécrétion gastrique.

L'administration orale ou intraveineuse d'une dose de cyclobenzaprine marquée au <sup>14</sup>C a produit des taux plasmatiques de radioactivité qui ont culminé en 0,5 heure chez le rat, en 2 heures chez le chien et en 2 à 4 heures chez le singe. Le produit a été excrété principalement : dans les fèces chez le rat (59 % de la dose contre 13 % dans l'urine), dans l'urine chez le chien (55 % p/r à 29 % dans les fèces) et dans l'urine aussi chez le singe (75 % p/r à 9 % dans les fèces). Chez le rat, 25 % d'une dose intraveineuse ont été excrétés dans la bile en l'espace de 6 heures. Bien que des expériences préliminaires aient montré certaines différences d'une espèce à l'autre, la radioactivité extraite de l'urine provenait presque entièrement de conjugués hydrosolubles. Le fait que le profil d'excrétion soit semblable avec l'administration orale et

l'administration intraveineuse suggère que l'absorption est considérable. Exception faite des hématies, deux heures après l'administration intraveineuse d'une dose de médicament radiomarqué chez le rat, tous les tissus contenaient des taux de radioactivité supérieurs à ceux observés dans le plasma. Des taux particulièrement élevés ont été décelés dans l'intestin grêle, les poumons, les reins et le foie. Tous ces taux avaient chuté après 48 heures, mais le foie, les reins et les érythrocytes présentaient encore des traces de radioactivité.

## TOXICOLOGIE

### Non clinique

**Toxicité aiguë :** La DL50 de la cyclobenzaprine est d'environ 338 mg/kg chez la souris et 425 mg/kg chez le rat (soit respectivement 27 et 68 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>). Chez les deux espèces, les effets toxiques sont semblables, comprenant l'ataxie, une diminution de la fréquence respiratoire, de la sédation, une flaccidité des pattes arrière, une perte du réflexe de Preyer, une perte du réflexe de redressement avec réflexe de nage et des convulsions cloniques intermittentes. Les décès, survenus 30 minutes à 7 jours après l'administration, ont été précédés d'une perte de poids et de léthargie. Chez le chien, les manifestations suivantes ont été observées dans l'heure qui a suivi l'administration d'une dose orale unique de 180 mg/kg (97 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) ou plus par gavage : ptyalisme, vomissements, tremblements, convulsions et augmentation de la fréquence respiratoire, décès dans un délai d'une heure. Après avoir reçu la même dose sous forme de capsules, les chiens ont présenté des signes physiques semblables suivis de sédation, mais ils ont récupéré après trois jours, ce qui permet de penser que la forme pharmaceutique orale pourrait avoir une influence sur la toxicité. Le médicament s'est révélé plus toxique pour les nourrissons rats et les rats sevrés que pour les jeunes adultes.

**Toxicité subaiguë et toxicité chronique :** Les signes observés dans les études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique chez le rat, le chien et le singe étaient principalement liés à l'activité pharmacologique du composé.

Les manifestations hépatiques suivantes ont été observées chez des rats ayant reçu des doses orales de cyclobenzaprine de 10 à 40 mg/kg/jour (1,6 à 6,5 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) lors d'une étude d'une durée de 67 semaines : vacuolisation médiolobulaire avec lipidose chez les mâles et hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires chez les femelles. De plus, les animaux présentaient des signes de nécrose ischémique centrolobulaire. Dans les groupes à dose élevée, ces altérations microscopiques ont été observées après 26 semaines, voire plus tôt chez les animaux décédés avant; dans les groupes à dose faible, aucune n'a été observée avant la fin de la 26e semaine.

Au cours d'une étude de 26 semaines menée chez le macaque de Buffon dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses orales de cyclobenzaprine de 2,5, 5, 10 ou 20 mg/kg/jour, on a dû euthanasier l'un de ceux recevant la dose de 20 mg/kg/jour (soit 6,4 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>). La morbidité, chez cet animal, a été attribuée aux manifestations suivantes : pancréatite chronique, cholécystite, angiocholite et nécrose focale du foie.

Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement (semaines)	Signes physiques	Observations post-mortem
<b>RATS</b>			
5 mg	56	Ptyalisme	Cas peu fréquents de vacuolisation des hépatocytes de la zone moyenne avec lipidose
10 mg	67	Ptyalisme, diminution de l'activité, chromorhinorrhée, mictions fréquentes, flaccidité, résistance à l'administration du médicament, irritabilité	Vacuolisation des hépatocytes de la zone moyenne avec lipidose, hypertrophie des hépatocytes, nécrose centrolobulaire
20 ou 40 mg	67	Diminution du gain pondéral corporel, augmentation de la mortalité	Comme ci-dessus. Fréquence plus élevée chez les mâles
60 mg	2	Diminution de l'activité physique, diminution du taux de croissance	Aucun examen post-mortem n'a été effectué
120 ou 240 mg	2 à 8 doses	Perte de poids importante, collapsus, convulsions, décès	Aucun examen post-mortem n'a été effectué
<b>CHIENS</b>			
2 mg	53	Ptyalisme minime, vomissements, sécheresse nasale, sécheresse gingivale	Absence d'altération liée au traitement
4 ou 8 mg	53	Mêmes signes que ci-dessus, mais plus prononcés	Petits foyers nécrotiques de la muqueuse gastrique, hémorragie ou inflammation chez 3 chiens sur 16
10 mg	28	Légère perte de poids, ondes P et T légèrement proéminentes à l'ECG	Petits foyers d'oedème unilatéral des papilles rénales chez 1 chien sur 4
60 ou 120 mg	28 doses	Tachycardie, sédation, ataxie, convulsions, décès	Aucun examen post-mortem n'a été effectué.
<b>SINGES</b>			
2.5 mg	26	Aucun signe observé	Absence d'altération liée au traitement
5 ou 10 mg	26	Rares cas de somnolence	Absence d'altération liée au traitement
20 mg	26	Affaiblissement général (1 singe sur 6), somnolence	Pancréatite chronique, cholécystite, angiocholite, péritonite focale (1 singe sur 6)

\* En considérant que la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) est de 60 mg/jour (1,0 mg/kg/jour), les doses administrées aux animaux représentent, en mg/m<sup>2</sup>, respectivement :

- 0,8 et 1,6 fois la DMRH pour les doses de 10 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour chez la souris;
- 1,6 et 6,4 fois la DMRH pour les doses de 10 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour chez le rat;
- 5,4 et 65 fois la DMRH pour les doses de 10 mg/kg/jour et de 120 mg/kg/jour chez le chien;
- 3,2 et 6,4 fois la DMRH pour les doses de 10 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour chez le singe et le lapin.

**Carcinogénèse, tératogénicité, altération de la fécondité :**

L'administration de doses orales de chlorhydrate de cyclobenzaprine allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (respectivement 1 et 1,6 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>) pendant 81 semaines chez la souris et pendant 105 semaines chez le rat n'a pas eu d'incidence sur la survenue, la fréquence et la distribution des néoplasmes.

L'administration de doses orales de chlorhydrate de cyclobenzaprine allant jusqu'à 20 mg/kg/jour dans les études menées chez des souris et des lapins n'a produit aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité (respectivement 1,6 et 6,4 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>).

L'administration de doses de 5 ou de 10 mg/kg/jour chez le rat n'a pas affecté la performance de reproduction ou la fécondité des mâles ou des femelles, non plus que la survie et la croissance de leur progéniture. À la dose de 20 mg/kg/jour (3,2 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>), la taille des portées, la taille et la survie des petits et le gain pondéral des mères ont tous diminué.

## RÉFÉRENCES

1. Product Monograph for FLEXERIL<sup>®</sup> (cyclobenzaprine hydrochloride tablets). Frosst Division of Merck Frosst Canada Inc. Kirkland, Quebec. March 8, 1988.
2. Product Monograph. TEVA-CYCLOBENZAPRINE (cyclobenzaprine hydrochloride tablets). Teva Canada Limited. Toronto, Ontario. December 21, 2016 (Control No. 196055)

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr MYLAN-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-CYCLOBENZAPRINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est un médicament d'ordonnance indiqué comme traitement d'appoint au repos et à la physiothérapie pour le soulagement des spasmes musculaires associés aux affections musculosquelettiques aiguës douloureuses.

##### Les effets de ce médicament :

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE soulage les spasmes musculaires sans perturber la fonction musculaire. Il se peut que votre médecin vous ait prescrit ce médicament pour une autre affection que celles mentionnées dans ce feuillet. Si vous n'êtes pas certain de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament, renseignez-vous auprès de votre médecin.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité ou allergie à la cyclobenzaprine ou aux autres ingrédients de ce médicament (voir la section **Les ingrédients non médicinaux sont :**)
- Prise actuelle ou récente (au cours des 14 derniers jours) d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Crise cardiaque récente
- Troubles du rythme cardiaque (arythmie)
- Insuffisance cardiaque
- Hyperactivité de la glande thyroïde (hyperthyroïdie)

Les comprimés MYLAN-CYCLOBENZAPRINE ne doivent pas être utilisés pendant plus de deux ou trois semaines.

On ignore si ce médicament est sûr ou efficace chez les enfants de moins de 15 ans.

##### L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, hydroxypropyl méthylcellulose, polydextrose, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune synthétique, dioxyde de titane et triacétine.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE se présente sous forme de comprimés contenant chacun 10 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-CYCLOBENZAPRINE si :

- vous avez des antécédents de problèmes oculaires, glaucome compris;
- vous avez des problèmes de cœur ou avez déjà fait une crise cardiaque;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous faites de la rétention urinaire (problème à vider la vessie);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. On ignore si ce médicament peut nuire au futur bébé.
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire. On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel. Votre médecin et vous-même devez donc décider s'il est préférable que vous preniez ce médicament ou que vous allaitiez.

Vous ne devez pas conduire, ni faire fonctionner de machines, ni vous adonner à quelque autre activité dangereuse tant que vous ne saurez pas quel effet MYLAN-CYCLOBENZAPRINE a sur vous.

Abstenez-vous de boire de l'alcool avant de savoir comment vous réagissez à MYLAN-CYCLOBENZAPRINE. La prise d'alcool ou d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central peut affecter la vigilance (ralentissement de la pensée et allongement du temps de réaction physique) chez les patients qui prennent MYLAN-CYCLOBENZAPRINE.

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE peut avoir une incidence sur l'action des autres médicaments et vice versa. Par conséquent, **informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez**, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines ou encore de produits de médecine douce. Il est tout particulièrement important que vous mentionniez à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments indiqués sous la rubrique Interactions avec ce médicament.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-

CYCLOBENZAPRINE comprennent les agents suivants :

- alcool, barbituriques et autres médicaments qui causent de la sédation
- IMAO (p. ex. phénelzine, tranlycypromine)
- les antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline, doxépine, imipramine, nortriptyline)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression ainsi que les troubles de l'humeur ou de la pensée, les troubles psychotiques et l'anxiété
- le tramadol et la mépéridine, deux antidouleurs
- les barbituriques et les autres médicaments qui dépriment le système nerveux central (dépresseurs du SNC)
- les anticholinergiques (médicaments qui préviennent la propagation des influx nerveux)
- le bupropion, un médicament pour favoriser l'abandon du tabac
- le vérapamil, un antihypertenseur

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces agents, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Dose habituelle :

La posologie habituelle de MYLAN-CYCLOBENZAPRINE est de 10 mg, 3 fois par jour, et l'intervalle posologique est de 20 à 40 mg/jour en doses fractionnées. La dose ne doit pas dépasser 60 mg/jour.

Surdosage :

La prise de doses élevées peut causer une confusion temporaire, des troubles de la concentration, des hallucinations visuelles temporaires, de l'agitation, des réflexes exagérés, de la rigidité musculaire, des vomissements ou de l'hyperthermie. D'après les propriétés pharmacologiques connues du médicament, le surdosage pourrait entraîner de la somnolence, de l'hypothermie, de la tachycardie et d'autres anomalies du rythme cardiaque, telles que bloc de branche, signes électrocardiographiques de troubles de la conduction et insuffisance cardiaque. Dilatation des pupilles, convulsions, hypotension marquée, stupeur et coma sont d'autres manifestations susceptibles de se produire.

En cas d'une surdose, communiquez **IMMÉDIATEMENT** avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, communiquez avec votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

MYLAN-CYCLOBENZAPRINE peut avoir d'autres effets

secondaires en sus de ceux mentionnés dans ce feuillet. Si vous éprouvez un effet indésirable qui ne figure pas dans la liste ci-dessous, parlez-en à votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquents de MYLAN-CYCLOBENZAPRINE comprennent les manifestations suivantes :

- somnolence
- sécheresse de la bouche
- étourdissements
- fatigue
- constipation
- nausées
- malaises gastriques

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Peu courant</b>	Fréquence cardiaque rapide (tachycardie), battements cardiaques irréguliers ou anormaux (arythmie)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare ou peu fréquent	Syndrome sérotoninergique – affection grave comprenant certaines ou la totalité des manifestations suivantes : agitation, hallucinations, coma ou autres modifications de l'état mental; troubles de la coordination ou secousses musculaires (réflexes exagérés); battements cardiaques rapides, tension artérielle élevée ou basse; transpiration ou fièvre; nausées, vomissements ou diarrhée; rigidité musculaire			✓
Rare ou peu fréquent	Réaction allergique, comprenant les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons et l'enflure du visage et de la langue, la difficulté à respirer			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Glaucome à angle fermé [douleur oculaire, modifications de la vision et gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil]			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire désagréable qui ne figure pas dans cette liste ou qui vous incommode au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à température ambiante entre 15°C et 30°C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca). On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC,  
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 06 juillet 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)